

**DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO
DEL MEDICAMENTO HUÉRFANO
OSILODROSTAT (ISTURISA®)**

**PARA EL TRATAMIENTO
DEL SÍNDROME DE CUSHING ENDÓGENO
EN ADULTOS**

**POR EL GRUPO DE TRABAJO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA
DE LA SCEN**



Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SCEN

Autores*

- **Dra. Anna Aulinas**, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CSUR Patología compleja hipotálamo-hipofisaria, adultos. Endo-ERN. CIBERER U747. XUEC-Enfermedades minoritarias endocrinas
- **Dra. Betina Biagetti**, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CSUR Patología compleja hipotálamo-hipofisaria, en niños y adultos. Endo-ERN. CIBERER. XUEC-Enfermedades minoritarias endocrinas
- **Dr. Fernando Guerrero**, Hospital Universitari Bellvitge
- **Dra. Felicia Hanzu**, Hospital Universitari Clínic Barcelona, CSUR Patología compleja hipotálamo-hipofisaria, en adultos. ESE Centres of Special Interest. CIBERDEM. XUEC-Enfermedades minoritarias endocrinas
- **Dra. Elena Valassi**, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut de Recerca Germans Trias i Pujol. Grupo CIBERER "Enfermedades de hipófisis"

**Autores citados por orden alfabético*

ÍNDICE

- 1. Justificación del Grupo de Trabajo**
 - 2. Escenario terapéutico actual**
 - a) Diferencias en cuanto a situación regulatoria
 - a. Ketoconazol
 - b. Metirapona
 - c. Osilodrostat
 - b) Beneficio clínico de osilodrostat
 - 3. Información sobre el medicamento huérfano osilodrostat**
 - a) Mecanismo de acción
 - b) Desarrollo clínico
 - c) Seguimiento adicional post-autorización de comercialización
 - d) Experiencias clínicas en vida real
 - 4. Epidemiología del síndrome de Cushing en Cataluña**
 - 5. Principales barreras de acceso a osilodrostat**
 - 6. ¿Es posible personalizar el abordaje terapéutico del síndrome de Cushing?**
 - 7. Posicionamiento del Grupo de Trabajo**
-

1. Justificación del Grupo de Trabajo

El síndrome de Cushing es una **enfermedad minoritaria** asociada a un significativo **retraso en el diagnóstico**, que conlleva una exposición prolongada a niveles elevados de cortisol y, en consecuencia, **graves comorbilidades con alto impacto en la salud y en la calidad de vida de los pacientes afectados**.

Este grupo de trabajo, conformado por neuroendocrinólogos de los **5 Hospitales públicos de referencia de Barcelona**, se ha creado con la finalidad de **contrastar e identificar las necesidades terapéuticas de los pacientes con síndrome de Cushing y evaluar posibles barreras en el acceso a osilodrostat en Cataluña**.

Este medicamento está comercializado en España desde junio de 2022, tiene la designación de **medicamento huérfano*** y cuenta con un **robusto programa de desarrollo clínico**, que ha demostrado su eficacia terapéutica y su beneficio clínico. Desde esa fecha, se han detectado **discordancias en los criterios de autorización de prescripción** entre los centros sanitarios de referencia de Barcelona. Esto lleva a situaciones de **inequidad de acceso** al medicamento osilodrostat entre los pacientes de los distintos hospitales.

Esta situación, contraviene los derechos de los pacientes de acceso equitativo a los recursos de salud, recogidos en las Declaraciones de Instituciones Sanitarias Internacionales y Nacionales dedicadas a la atención y cuidado de las personas con enfermedades raras (EE.RR.), así como en las Organizaciones/Federaciones de Pacientes (EURORDIS, FEDER, WAPO). Estos derechos están recogidos en el **Plan Estratégico de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud 2024**: el objetivo nº 11 plantea la necesidad de garantizar la accesibilidad, en tiempo y forma, de los medicamentos huérfanos necesarios para el tratamiento de las EE.RR. en todo el territorio nacional. También están reflejados en el **Modelo de Atención de las Enfermedades Minoritarias en Cataluña**, a través de las Redes de Unidades de Experiencia Clínica (UEC/XUEC - Xarxes d'Unitats d'Expertesa clínica).

“La enfermedad de Cushing requiere un diagnóstico preciso, una cuidadosa selección del tratamiento médico y un manejo de la enfermedad y sus comorbilidades a largo plazo, para optimizar la respuesta clínica de los pacientes” The Pituitary Society, 2021¹.

*Un **medicamento huérfano** es aquel destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras para las que no existe ningún tratamiento apropiado (*es decir, son huérfanos de tratamiento*). En el caso de que sí que exista una terapia alternativa, debe demostrarse que ofrece un beneficio significativamente superior. En Europa se considera que una enfermedad es rara o poco frecuente cuando afecta a menos de 5 de entre 10.000 habitantes. Las enfermedades raras son enfermedades graves y/o incapacitantes que comprometen la vida de los pacientes.

El Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) es el comité de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) responsable de recomendar la designación de medicamentos huérfanos para enfermedades raras. La Comisión Europea decide si concede la designación de medicamento huérfano basándose en el dictamen del COMP.

Fuentes:

[European Medicines Agency \(EMA\)](https://www.european-council.europa.eu/media/e3000420/1/162220main_en.pdf)

<https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4802>

[Informe EERR pendiente de NIPO.pdf](#)

[Model d'atenció a les malalties minoritàries. Departament de Salut](#)

[Our Strategy & Impact - EURORDIS](#)

[Inicio | FEDER](#)

[Patient declaration - WAPO](#)



2. Escenario Terapéutico actual

Medicamentos para el tratamiento del hipercortisolismo, según mecanismo de acción:

	EFICACIA	TIEMPO DE ACCIÓN	PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS
INHIBIDORES DE LA ESTEROIDOGENESIS ADRENAL			
Osilodrostat	86% en la semana 34 (LINC3: 137 pts. Con comparador -placebo)	Pocas horas	Hirsutismo, hipertensión, náuseas, astenia e insuficiencia adrenal
Ketoconazol	65% en estudios retrospectivos (15-25% fenómeno de escape)	2-3 días	Ginecomastia, alteraciones gastrointestinales, incremento de enzimas hepáticas, rash dérmico e insuficiencia adrenal.
Metirapona	70% en estudios retrospectivos; en un estudio prospectivo 47% semana 12 (PROMPT: 50 pts. 1 brazo, sin comparador)	Pocas horas	Hirsutismo, hipertensión, hipocalcemia, alteraciones gastrointestinales, insuficiencia adrenal.
Mitotano	80% en estudios retrospectivos	> 3 meses	Alteraciones digestivas, mareo, alteraciones cognitivas, insuficiencia adrenal, incremento de transaminasas.
Etomidato	100% aproximadamente en estudios retrospectivos		Sedación o anestesia; insuficiencia suprarrenal, mioclonías, náuseas, vómitos y reacciones distónicas a dosis anestésicas más altas.
Levoketoconazol	31% en estudio abierto fase III		Trastornos gastrointestinales, cefalea, edema, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia suprarrenal.
LIGANDOS DEL RECEPTOR DE SOMATOSTATINA			
Pasireotida	15-26%	Un mes	Hiperglicemia, DM, diarrea, náuseas, colelitiasis, fatiga
Pasireotida-LAR	40%		
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE DOPAMINA			
Cabergolina	40%	>1mes	Dolor de cabeza, congestión nasal, hipotensión, depresión y mareos.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES			
Mifepristona	60%	Días	Alteraciones digestivas, dolor de cabeza, hipocalcemia, artralgia, edema, hipertensión, sangrado vaginal, insuficiencia adrenal

Figura 1. Adaptada de *Fleseriu M. et al. 2021*¹

Este documento se centra en los **Inhibidores de la esteroidogénesis** (medicamentos con acción directa adrenal):

1. **KETOCONAZOLE ESTEVE® (ketoconazol): Indicación terapéutica:** para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos y en adolescentes mayores de 12 años.
2. **METOPIRONE® (metirapona): Indicaciones terapéuticas:** como prueba diagnóstica para la insuficiencia de ACTH y en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente. Para el manejo de pacientes con síndrome de Cushing endógeno.
3. **ISTURISA® (osilodrostat): Indicación terapéutica:** para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos.

a) Diferencias en cuanto a situación regulatoria

1. Ketoconazol:

Con fecha **29 de julio de 2013**, la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) comunicó la **suspensión de comercialización** de los medicamentos de administración sistémica que contienen ketoconazol, siguiendo la recomendación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA (Agencia Europea del Medicamento).

[Union Register of medicinal products - Public health - European Commission](#)
[Ketoconazol de administración sistémica \(comprimidos\): suspensión de comercialización | AEMPS](#)

Según dicho comunicado, el uso de ketoconazol sistémico podrá seguir utilizándose para el tratamiento del síndrome de Cushing a través de los procedimientos establecidos para el uso de medicamentos en situaciones especiales, según Real Decreto 1015/2009. [BOE-A-2009-12002.pdf](#)

La AEMPS recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol sistémico y revisar los tratamientos actualmente en curso.

Por otra parte, el artículo 24, en su apartado 4, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, establece la posibilidad de **autorizar la importación de medicamentos no autorizados** y destinados a su utilización en España, siempre que estén legalmente autorizados en otros países, cuando ello resulte imprescindible para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de patologías concretas, **por no existir en España alternativa adecuada autorizada para esa indicación concreta** o por situaciones de desabastecimiento.

Ketoconazole ESTEVE® (antes Ketoconazole HRA) obtuvo la autorización de comercialización por la EMA en noviembre de 2014. Actualmente en curso el estudio de seguridad post-autorización (PASS), que forma parte del requisito obligatorio de farmacovigilancia establecido como condición para la autorización de comercialización por la Comisión Europea. Evalúa la seguridad del medicamento referida a su toxicidad hepática significativa, que incluye hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática, con casos reportados de desenlace mortal o que requirieron trasplante hepático. **En España no está comercializado y, por tanto, debe solicitarse por la vía de los Medicamentos en Situaciones Especiales.** Fuente: [Post-authorisation safety studies \(PASS\) | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Situación actual de la prescripción de Ketoconazol:

- Es un medicamento tradicionalmente empleado en primera línea para el tratamiento del hipercortisolismo, por su disponibilidad y bajo coste.
- Tenemos constancia de que algunos pacientes con síndrome de Cushing endógeno, son tratados con preparados magistrales de Ketoconazol que se elaboran en algunas farmacias hospitalarias o en oficinas de farmacia.

El Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, aprueba **las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales**. Este Real Decreto desarrolla los artículos 35 y 36 de la Ley 25/1990, del Medicamento. Con la puesta en vigor de este Real Decreto, se hace necesaria la **implantación de un sistema de garantía de calidad** en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que elaboren fórmulas magistrales y/o preparados oficinales.

Así, el apartado 3 del citado artículo 35, relativo a las fórmulas magistrales, establece que en la preparación de éstas se observarán las normas de correcta fabricación y control de calidad. Por su parte, el párrafo a) del artículo 36 de la citada Ley, relativo a los preparados oficinales, establece que éstos deberán estar **enumerados y descritos por el Formulario Nacional***. En este sentido, el apartado 5 del artículo 55 de la misma Ley prevé que el **Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos**, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquellos.

*En esta fuente de la AEMPS no aparece el ketoconazol en el Formulario Nacional:
<https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/#formulas-magistrales>

Por otra parte, la elaboración de la fórmula magistral de ketoconazol, parece contravenir lo dispuesto en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, al **no respetar la existencia de un medicamento comercializado que ya cumple con los requisitos necesarios para el tratamiento del paciente**.

2. **Metirapona:** Comercializado y financiado en España (2015). Proceso no centralizado por la EMA. No dispone de la designación de medicamento huérfano.

Fuente: [Search | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Fuente: BIFIMED: [Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos](#)

3. **Osilodrostat: Medicamento huérfano.** Autorizada su comercialización por la EMA en enero de 2020. La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia del M^o de Sanidad establece, el 1 de mayo de 2022, las condiciones de financiación de osilodrostat y restringe su utilización al tratamiento tras fracaso o contraindicación a otras alternativas farmacológicas aprobadas en España.

Fuente: [Search | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Fuente: BIFIMED: [Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos](#)

b) Beneficio clínico de osilodrostat

El tiempo de exposición a cortisol es crítico en la evolución y pronóstico de la enfermedad. Osilodrostat, es un tratamiento de eficacia demostrada tanto en estudios clínicos pivotaes²⁻⁵ (LINC 3 y LINC 4), como en vida real⁶⁻⁹, con **rápido control de los niveles de cortisol, mejoría de las comorbilidades asociadas, las características físicas de la enfermedad, así como la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Cushing**²⁻⁵. Además, permite el ajuste circadiano del tratamiento antisecretor de cortisol y el control sostenido de los niveles de cortisol a largo plazo (estudios de extensión LINC 3 y LINC 4)^{4,5}.

En estudios *post-hoc* del LINC 3 y LINC 4, osilodrostat es capaz de mejorar significativamente la hipopotasemia, la hipertensión arterial, la hiperglicemia, así como reducir la dosis o el uso de medicación antihipertensiva y hipoglucemiante⁹⁻¹¹.

Con **sólo 2 dosis diarias**, produce una rápida reducción del cortisol medio libre urinario, sin fenómeno de escape. Por el contrario, tanto ketoconazol como metirapona, han demostrado un 15-25% y un 18% de escape, respectivamente¹.

Estudios retrospectivos en vida real de **comparación entre metirapona y osilodrostat**, mostraron **mayor potencia y rapidez de acción, mayor reducción de la presión arterial y menor desarrollo de hiperandrogenismo para osilodrostat**^{6,7}. El análisis *post-hoc* comparativo (MAIC) entre los estudios prospectivos PROMPT (metirapona) y LINC 3/LINC 4 (osilodrostat) demuestra una capacidad superior de normalización de los niveles de cortisol para osilodrostat¹².

El Consenso de la Pituitary Society publicado en Lancet Diabetes and Endocrinology de 2021, recomienda osilodrostat y/o metirapona como tratamiento preoperatorio en casos de enfermedad grave y/o cuando se requiere un control rápido del hipercortisolismo; como opción de tratamiento de primera línea en los casos en que la cirugía no es una opción; después de la cirugía, en casos de enfermedad recurrente o como tratamiento puente; y como opción de tratamiento en el síndrome de Cushing leve o cíclico¹.

3. Información sobre el medicamento huérfano osilodrostat _____

a) Mecanismo de acción

Osilodrostat es un potente inhibidor de la esteroidogénesis oral con efecto dual:

- a nivel de la **11 β -hidroxilasa (CYP11B1)**, la enzima que cataliza el último paso de la síntesis de cortisol en la glándula suprarrenal. La inhibición de CYP11B1 se asoció con la acumulación de precursores como 11-desoxicortisol y la aceleración de la biosíntesis suprarrenal incluyendo andrógenos.
- a nivel de la **aldosterona sintasa (CYP11B2)**, la enzima que actúa en el proceso de biosíntesis de la aldosterona¹³.

b) Desarrollo clínico

Osilodrostat tiene un **robusto Programa de Desarrollo Clínico**, en el que participan un total de **246 pacientes**.
Es el **único inhibidor de la esteroidogénesis evaluado en ensayos prospectivos y aleatorizados**.

PROGRAMA DE DESARROLLO CLÍNICO DE OSILODROSTAT

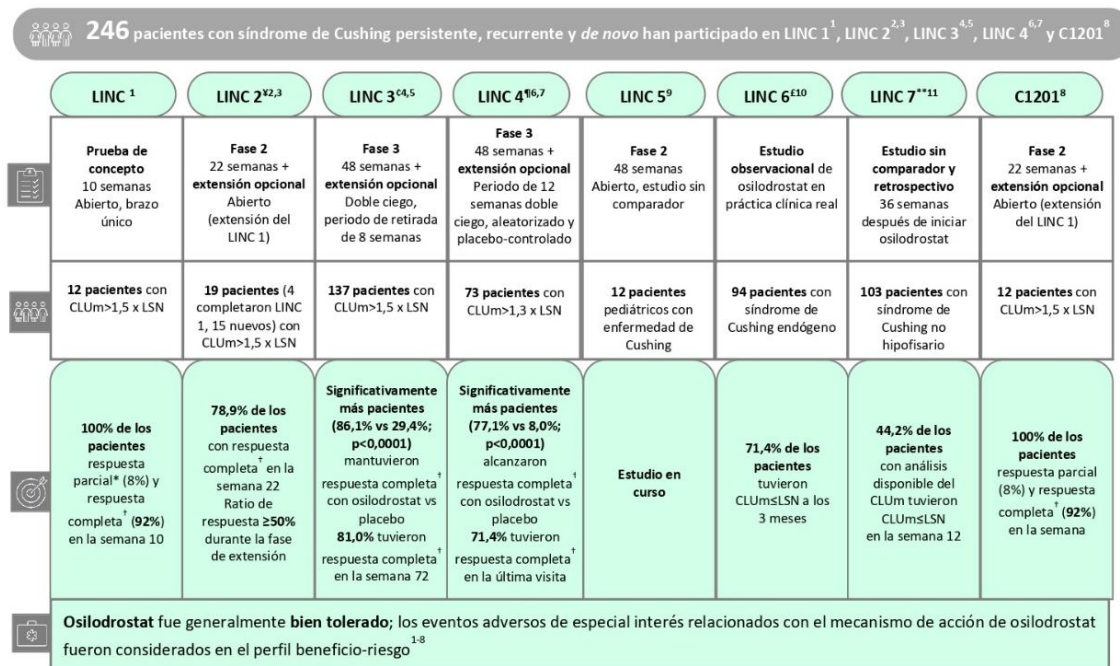


Figura 2. Estudios clínicos con osilodrostat: LINC 5, 6 i 7 actualmente en curs. El acrónimo LINC hace referencia a “LCI INCushing’s”.

*CLUm >LSN pero >50% de reducción desde basal; #mUFC ≤SULN; †Mediana (rango) de exposición a osilodrostat : 5,4 años (0,04-6,7); ‡Mediana (rango) de exposición a osilodrostat: 130,0 semanas (1,0-245,0); §Mediana (rango) exposición a osilodrostat: 87,1 semanas (2,0-126,6); ¶Mediana (rango) exposición a osilodrostat: 5,5 meses (0,1-13,9); **Mediana (rango) exposición a osilodrostat: 164 días (1-1178). CLUm, cortisol libre urinario medio; LSN, límite superior de la normalidad.

Referencias de la figura 2:

- Bertagna X, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1375-83;
- Fleseriu M, et al. *Pituitary* 2016;19:138-48;
- Fleseriu M, et al. *Pituitary* 2022;25:959-70;
- Pivonello R, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:748-61;
- Fleseriu M, et al. *Eur J Endocrinol* 2022;187:531-41;
- Gadella M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2882-95;
- Gadella M, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1236465;
- Tanaka T, et al. *Endocr J* 2020;67:841-52;
- ClinicalTrials.gov*. NCT03708900. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03708900>;
- Bancos I, et al. *J Endocr Soc* 2024;8(Suppl 1):bvae.163.171;
- Tabarin A, et al. *ENDO* 2024;poster SAT-671.

En ensayos de fase II y III, osilodrostat redujo CLUm desde la segunda semana y proporcionó reducciones sostenidas de la CLUm hasta 6,7 años de tratamiento³. Además, las tasas de respuesta fueron sistemáticamente altas (>50%), incluso entre pacientes que habían recibido tratamientos previos como cirugía o irradiación, y el fármaco se toleró bien, siendo la mayoría de los efectos adversos leves o moderados^{2,14}.

Los ensayos de fase III LINC 3 y LINC 4 demostraron que osilodrostat mejoraba los parámetros cardiovasculares y metabólicos asociados al hipercortisolismo, incluidos el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la glucosa plasmática en ayunas, la presión arterial sistólica y diastólica, y el colesterol total y LDL, en la semana 12^{2,3,10}. Además, se observó una mejoría en al menos una característica física de la enfermedad de Cushing y mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, incluida la puntuación CushingQoL y la puntuación del Inventario de Depresión de Beck, tras iniciar el tratamiento con osilodrostat^{2,3,10}.

El estudio de extensión de LINC 4 demostró que las mejoras en la mayoría de los parámetros cardiovasculares y metabólicos, las manifestaciones físicas y la calidad de vida notificadas durante la fase central de 48 semanas se mantuvieron o siguieron mejorando en los pacientes que recibieron osilodrostat durante más de 96 semanas⁵.

El ensayo clínico Fase II realizado en Japón (2020), examinó la eficacia y la seguridad del osilodrostat en pacientes con síndrome de Cushing endógeno de origen no hipofisario¹⁵. Los autores observaron que osilodrostat reducía el CLUm en los nueve pacientes incluidos en el ensayo, independientemente de la causa de la enfermedad, con una reducción >80% observada en 6 de 7 pacientes en la semana 12. El perfil de seguridad fue coherente con informes anteriores en pacientes con enfermedad de Cushing, y los eventos adversos notificados fueron manejables¹⁵.

Los resultados obtenidos en todos estos estudios clínicos, demuestran el beneficio del medicamento osilodrostat en el control del hipercortisolismo, las comorbilidades y la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Cushing.

c) Seguimiento adicional post-autorización de comercialización

La Unión Europea (UE) ha introducido una nueva forma de identificar aquellos medicamentos que están siendo sometidos a un seguimiento particularmente riguroso: símbolo triángulo negro. Una vez comercializados en la UE, todos los medicamentos se someten a un seguimiento riguroso. Sin embargo, los medicamentos con el triángulo negro se vigilan aún más que los demás¹⁶.

Osilodrostat ha estado sometido a seguimiento adicional desde el momento de su comercialización (EMA 2020). Desde la **última renovación de autorización de comercialización con fecha 7 de octubre de 2024**, ya no es necesario realizar este seguimiento adicional.

Por tanto, ha quedado demostrada la seguridad del medicamento osilodrostat para el tratamiento de los pacientes adultos con síndrome de Cushing endógeno.

d) Experiencias clínicas en vida real

Desde su comercialización en Europa, se han publicado casos de **práctica clínica real** de un total de **105 pacientes** tratados con osilodrostat:



Figura 3. Osilodrostat en vida real.

EC, enfermedad de Cushing; SC, síndrome de Cushing.

Referencias de la figura 3:

1. Creemers SG, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3437-49; 2. Haissaguerre M, et al. *Eur J Endocrinol* 2020;103:L7-9; 3. Amodru V, et al. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021;2021:21-0071; 4. Castinetti F, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023;98:629-30; 5. Bessièrè L, et al. *Eur J Endocrinol* 2021;184:L13-15; 6. Tabarin A, et al. *Eur J Endocrinol* 2022;186:K1-4; 7. Paepegaey AC, et al. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83:73-5; 8. Ekladios C, et al. *Clin Case Rep* 2022;10:e6607; 9. Fleseriu M, et al. *Pituitary* 2022;25:795-809; 10. Malik AB, et al. *AACE Clin Case Rep* 2022;8:267-70; 11. Dormoy A, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):1475-1487; 12. Detomas M, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:903545; 13. Bonnet-Serrano F, et al. *Eur J Endocrinol* 2022;187:315-22; 14. Kaminska M, et al. *J Educ Health Sport* 2023;13:203-8; 15. Fookerah P, et al. *Intern Med J* 2023;53:451-52; 16. Heleno CT, et al. *Case Rep Oncol* 2023;16:130-34; 17. Hana V, et al. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2023;2023:23-0076; 18. Sawabe F et al. *JCEM Case Rep*. 2024;2(2):luae008; 19. Lee K, et al. *JCEM Case Rep*. 2025;3(2):luae255

4. Epidemiología del síndrome de Cushing en Cataluña

El **Registro Europeo** de síndrome de Cushing, **ERCUSYN**¹⁷, en el que participan **63** centros de **27** países, tiene actualmente un total de 2.658 pacientes. Se tienen datos de seguimiento completos de **2.342** casos, de los cuales:

- 1.609 (69%) con enfermedad de Cushing
- 567 (24%) con síndrome de Cushing adrenal
- 144 (6%) con síndrome de Cushing ectópico
- 22 (1%) con síndrome de Cushing por receptores corticosuprarrenales aberrantes

Con respecto a la **incidencia**, los estudios epidemiológicos varían según los países. Por lo general, incluyendo datos de Europa, EEUU, Australia y Asia, se han reportado **incidencias** de entre **1.8-3.2/10⁶ hab/año**¹⁸⁻²⁰. Por lo tanto, se estima que en Catalunya hay aproximadamente **26 casos nuevos** de síndrome de Cushing endógeno al año.

Actualmente se está llevando a cabo el estudio **PIT-EPICAT: “Epidemiología de las enfermedades de la hipófisis en Cataluña y análisis de la asistencia prestada a los pacientes”** – Institut de Recerca HSCSP. IP Dra. Anna Aulinas-, que nos aportará datos reales de incidencia y prevalencia de estas enfermedades en Cataluña.

5. Principales barreras de acceso a osilodrostat _____

Limitaciones detectadas:

1. **Falta de actualización de protocolos de prescripción en farmacia:** a nivel nacional y autonómico y **validación por las estructuras sanitarias reguladoras.**
2. **Variable económica:** tal y como sucede con otras patologías, la aprobación de los fármacos muchas veces está sujeta únicamente a criterios económicos.
3. **Inercia terapéutica:** tradicionalmente en España/Cataluña se ha usado el ketoconazol y el hábito se ha mantenido por ambas partes, clínicos y farmacólogos, que, ante nuevas moléculas, hacen prevalecer el medicamento con más experiencia de uso.
4. **Ausencia de una red establecida de comunicación y consultoría** entre centros de referencia y el resto de hospitales, **para garantizar el abordaje multidisciplinar y optimizar la atención de los pacientes.**

6. ¿Es posible personalizar el abordaje terapéutico del síndrome de Cushing? _____

Los consensos internacionales recomiendan el **tratamiento médico individualizado**, basado en las **características del paciente**, su **historia clínica** y la **severidad de su enfermedad**¹.

1. La **cirugía** es la **primera línea de tratamiento** siempre que esta sea posible, lo cual resolverá el problema tanto hipofisario, adrenal o la fuente de secreción ectópica de cortisol. En el caso de la enfermedad de Cushing, alrededor del 20% de los casos de microadenoma y el 40% de los casos de macroadenoma no se curan con la cirugía. Además, del 5 al 35% de los pacientes en remisión después de la cirugía, tienen recurrencias entre los 5 y 10 años tras cirugía.
2. En varias circunstancias **es recomendable la normalización del hipercortisolismo previo a la cirugía con inhibidores de la esteroidogénesis:**

- Si la cirugía **no se puede garantizar en pocas semanas**, considerando la severidad del hipercortisolismo, tanto clínico como bioquímico, se debería iniciar tratamiento farmacológico.
- En pacientes con **enfermedad severa**, con riesgo de mortalidad por enfermedades metabólicas, psiquiátricas, infecciosas, cardiovasculares y tromboembólicas, se debería tratar previamente el hipercortisolismo.
- Tras **fallo** a cirugía o cuando ésta está **contraindicada** y en **espera** de la acción de la **radioterapia**.

7. Posicionamiento del Grupo de Trabajo _____

En el ámbito de las enfermedades raras, es imprescindible facilitar la rápida introducción en la práctica clínica de los medicamentos recientemente aprobados para garantizar el acceso equitativo de los pacientes a todas las opciones terapéuticas disponibles. Ampliar el abanico de los tratamientos disponibles, permite ofrecer a cada paciente con síndrome de Cushing la opción terapéutica más adecuada para abordar su situación clínica específica, siendo el objetivo prioritario, el control a largo plazo de los niveles hormonales y de las comorbilidades. De hecho, disponer de compuestos que en monoterapia o en combinación, normalizan los niveles de cortisol y reducen el impacto multisistémico del hipercortisolismo crónico es, actualmente, una necesidad de los pacientes con síndrome de Cushing recurrente o persistente tras el fracaso de la cirugía. Y necesita ir acompañada del acceso a las opciones terapéuticas más eficaces que se ajusten al perfil y necesidades del paciente, especialmente las de última generación, como es el medicamento osilodrostat.

Por todo lo expuesto en este documento, el GRUPO de TRABAJO de NEUROENDOCRINOLOGÍA de la SCEN considera necesario:

- **Garantizar** el acceso a osilodrostat, según la evidencia científica disponible.
- **Mejorar** los flujos de comunicación entre los hospitales de referencia y su área de atención sanitaria.
- **Implicar** al clínico endocrinólogo en la toma de decisión terapéutica, mediante su participación activa en la Comisión de Farmacia y Terapéutica.
- **Involucrar** al farmacéutico en grupos multidisciplinares de las patologías minoritarias endocrinológicas, mejorando los flujos de comunicación.
- **Promover y difundir** la educación y el acompañamiento del paciente en su enfermedad y en el tratamiento.
- **Asegurar** la formación de los profesionales sanitarios en las enfermedades minoritarias endocrinológicas y, especialmente, en el Síndrome de Cushing.

Conflicto de interés

Este documento se ha realizado con la colaboración de RECORDATI RARE DISEASES.

El laboratorio farmacéutico no ha influenciado en las opiniones reflejadas en el documento por el Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SCEN.

Se presenta en el marco del **XXVII Congreso de la SCEN**, el 21 de febrero de 2025, en Barcelona:

Para acceder al documento y a la grabación de la presentación del documento:

<https://www.scen.cat>

<https://rrdcampus.com>

Bibliografía

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):847-875.
2. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):748-761.
3. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):e2882-e2895.
4. Fleseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, et al. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. *Eur J Endocrinol.* 2022 Sep 16;187(4):531-541.
5. Gadelha M, Snyder PJ, Witek P, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extension. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 23;14:1236465.
6. Detomas M, Altieri B, Deutschbein T, et al. Metyrapone Versus Osilodrostat in the Short-Term Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome: Results From a Single Center Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 13;13:903545.
7. Bonnet-Serrano F, Poirier J, Vaczlavik A, et al. Differences in the spectrum of steroidogenic enzyme inhibition between Osilodrostat and Metyrapone in ACTH-Dependent Cushing Syndrome Patients. *Eur J Endocrinol.* 2022 Jul 4;187(2):315-322.
8. Tabarin A, Haissaguerre M, Lassole H, et al. Efficacy and tolerance of osilodrostat in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2022 Jan 6;186(2):K1-K4.
9. Dormoy A, Haissaguerre M, Vitellius G, et al. Efficacy and Safety of Osilodrostat in Paraneoplastic Cushing Syndrome: A Real-World Multicenter Study in France. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(6):1475-1487.
10. Fleseriu M, Pivonello R, Newell-Price J, et al. Osilodrostat improves blood pressure and glycemic control in patients with Cushing's disease: a pooled analysis of LINC 3 and LINC 4 studies. *Pituitary.* 2025 Jan 25;28(1):22.
11. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Improvement in clinical features of hypercortisolism during osilodrostat treatment: findings from the Phase III LINC 3 trial in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest.* 2024 Oct;47(10):2437-2448.

12. Pivonello R, Gueron B, Hickey C, et al. Comparative efficacy and safety of osilodrostat vs metyrapone for the treatment of Cushing's syndrome – a matching-adjusted indirect comparison using LINC-3 and LINC-4. Endocrine Abstracts (2024) 99 P131 | DOI: [10.1530/endoabs.99.P131](https://doi.org/10.1530/endoabs.99.P131)
13. Valentín-Goyco J, Liu J, Peng HM, et al. Selectivity of osilodrostat as an inhibitor of human steroidogenic cytochromes P450. J Steroid Biochem Mol Biol. 2023 Jul;231:106316.
14. Fleseriu M, Biller BMK, Bertherat J, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). Pituitary. 2022 Dec;25(6):959-970.
15. Tanaka T, Satoh F, Ujihara M, et al. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 β -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. Endocr J. 2020 Aug 28;67(8):841-852.
16. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-sujetos-a-seguimiento-adicional/#:~:text=Cuando%20un%20medicamento%20est%C3%A1%20marcado%20con%20el%20tri%C3%A1ngulo,seguimiento%20a%C3%BAn%20m%C3%A1s%20intensivo%20que%20los%20dem%C3%A1s%20medicamentos.>
17. [ERCUSYN – The European Register on Cushing's Syndrome](https://www.ercusyn.eu/)
18. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):117-23.
19. Bolland MJ, Holdaway IM, Berkeley JE, et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Oct;75(4):436-42.
20. Ahn CH, Kim JH, Park MY, et al. Epidemiology and Comorbidity of Adrenal Cushing Syndrome: A Nationwide Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Mar 8;106(3):e1362-e1372.

Fichas Técnicas

- Etomidato. Etomidato-Lipuro 2mg/ml. Comercializado por B. Braun Melsungen Ag. Ficha técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64095/FT_64095.html
 - Ketoconazol Esteve. No comercializado en España. Ficha Técnica: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/ketoconazole-esteva-epar-product-information_es.pdf
 - Levoketoconazol. Recorlev®. No aprobado por EMA (12 de febrero de 2025).
 - Metirapona. Metopirone®. Comercializado por Esteve Pharmaceuticals. Ficha Técnica: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=79004>
 - Mifepristona. Mifegyne®. Comercializado por Exelgyn. Ficha Técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62728/FT_62728.html
 - Mitotano. Lysodren®. Comercializado por Esteve Pharmaceuticals. Ficha Técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04273001/FT_04273001.html
 - Osilodrostat. Isturisa®. Comercializado por Recordati Rare Diseases. Ficha Técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191407001/FT_1191407001.html
 - Pasireotida. Signifor®. Comercializado por Recordati Rare Diseases. Ficha Técnica: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112753013/FT_112753013.html
-

